

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamoxifen Orifarm 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tamoxifen-citrát, což odpovídá 20 mg tamoxifenu.

Pomocná látka se známým účinkem: 216,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá nebo téměř bílá, kulatá, plochá tableta se zkosenými hranami, s vyraženým ZT 20 na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně, průměr 10 mm. Tabletou lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paliativní a adjuvantní léčba karcinomu prsu s pozitivními estrogenovými receptory.

4.2 Dávkování a způsob podání

20–40 mg jednou denně, i u starších osob. V případě potřeby lze dávku rozdělit na dvě dávky. V některých případech může být nutné dávku zvýšit. V časně fázi onemocnění se v současnosti doporučuje doba léčby alespoň 5 let. Optimální délka léčby stále není zcela jasná.

Pediatrická populace

Použití tamoxifenu u dětí se nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny (viz body 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Tamoxifen by neměl být podáván během kojení, viz bod 4.6.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U některých premenopauzálních žen může dojít k inhibici menstruace.

Při léčbě tamoxifenem byl hlášen zvýšený výskyt endometriálního karcinomu a sarkomu dělohy (zejména maligních smíšených Müllerových nádorů). Příčina tohoto účinku není známa, ale mohou být způsobeny estrogenními vlastnostmi přípravku. Pacientky léčené nebo dříve léčené tamoxifenem, které hlásí abnormální gynekologické příznaky, zejména vaginální krvácení, mají být neprodleně vyšetřeny.

Z klinických studií, ve kterých byly pacientky s karcinomem prsu léčeny tamoxifenem, byla hlášena řada nádorů vyskytujících se v jiných místech než v endometriu nebo v kontralaterálním prsu. Kauzální souvislost nebyla prokázána a klinický význam těchto nálezů není jasný. Při pozdní mikrochirurgické rekonstrukci prsu může tamoxifen zvýšit riziko mikrovaskulárních komplikací v lalůčcích.

Nekontrolovaná klinická studie provedená u 28 dívek ve věku 2–10 let s McCune-Albrightovým syndromem (MAS), kterým bylo podáváno 20 mg tamoxifenu jednou denně po dobu až 12 měsíců, ukázala, že průměrný objem dělohy se po 6 měsících léčby zvýšil a na konci roční studie se zdvojnásobil. Ačkoli je toto zjištění v souladu s farmakodynamickými vlastnostmi tamoxifenu, kauzální souvislost nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Tamoxifen Orifarm obsahuje laktózu. Pacienti s některým z následujících vzácných dědičných onemocnění nemají tento léčivý přípravek užívat: intolerance galaktózy, celkový deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce.

V literatuře bylo prokázáno, že pomalí metabolizátoři CYP2D6 mají nižší plazmatické koncentrace endoxifenu, jednoho z hlavních aktivních metabolitů tamoxifenu (viz bod 5.2). Současné podávání léků, které inhibují CYP2D6, může vést ke snížení koncentrací aktivního metabolitu endoxifenu. Proto je třeba se během léčby tamoxifenem, pokud možno, vyhnout silným inhibitorům CYP2D6 (např. paroxetin, fluoxetin, chinidin, cinakalcet nebo bupropion) (viz body 4.5 a 5.2).

V souvislosti s léčbou přípravkem Tamoxifen Orifarm byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování přípravku musí být pacient informován o příznacích a symptomech a má být pečlivě sledován z hlediska kožních reakcí. Pokud se objeví příznaky naznačující tyto reakce, musí být léčba přípravkem Tamoxifen Orifarm okamžitě ukončena a má být (podle potřeby) zvážena alternativní terapie. Pokud se u pacienta během užívání přípravku Tamoxifen Orifarm rozvinula závažná reakce, jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Tamoxifen Orifarm u pacienta nikdy znovu zahájena.

U pacientů s hereditárním angioedémem může tamoxifen vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace s warfarinem může vyžadovat úpravu dávky.

Tamoxifen v kombinaci s cytostatiky zvyšuje riziko tromboembolických komplikací.

Použití tamoxifenu v kombinaci s inhibitorem aromatázy jako adjuvantní terapie neprokázalo zlepšení účinnosti ve srovnání s tamoxifenem samotným.

Kazuistika naznačuje, že tamoxifen může inhibovat metabolismus fenytoinu. Při současném užívání tamoxifenu se doporučuje sledování plazmatických koncentrací fenytoinu.

Hlavní metabolickou cestou tamoxifenu u lidí je demetylace katalyzovaná izoenzymem CYP3A4 a očekává se, že současná léčba induktory nebo inhibitory CYP3A4 sníží nebo zvýší plazmatické koncentrace tamoxifenu. Současná léčba rifampicinem (induktor CYP3A4) po dobu 5 dnů snížila C_{\max} a AUC tamoxifenu o 55 % a 86 %. Při delší léčbě rifampicinem se očekává další pokles C_{\max} a AUC tamoxifenu. Klinický význam není znám.

V literatuře byla hlášena farmakokinetická interakce s inhibitory CYP2D6, která vedla k poklesu plazmatické koncentrace o 65–75 % jedné z aktivnějších forem tamoxifenu, endoxifenu. V některých studiích byla hlášena snížená účinnost tamoxifenu při současném užívání některých SSRI (např. paroxetinu). Vzhledem k tomu, že nelze sníženou účinnost tamoxifenu vyloučit, je třeba se co nejvíce

vyhnout současnému podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin, fluoxetin, chinidin, cinakalcet nebo bupropion) (viz body 4.4 a 5.2).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Tamoxifen se nesmí podávat během těhotenství. Po léčbě matky tamoxifenem byly hlášeny některé případy spontánních potratů, úmrtí plodu a vrozených vad u novorozenců. Kauzální vztah však nebyl prokázán.

Ve studiích na zvířatech byly prokázány změny (zejména vaginální adenóza) podobné těm, které byly hlášeny např. u diethylstilbestrolu a klomifenu.

Otěhotnění je třeba se vyhnout během 2 měsíců od ukončení léčby tamoxifenem. Doporučuje se nehormonální antikoncepce. Premenopauzální ženy musí být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeny, aby se vyloučilo těhotenství.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že Tamoxifen Orifarm a jeho aktivní metabolity se vylučují a časem se hromadí v mateřském mléce, a proto se užívání léku během kojení nedoporučuje. Rozhodnutí o tom, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu Tamoxifenem Orifarm, má zohlednit význam léku pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že by tamoxifen ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

V souvislosti s užíváním tamoxifenu však byla hlášena únava a pokud únava přetrvává, je třeba při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou návaly horka (10–20 %), vaginální krvácení a výtok, nevolnost, zadržování tekutin a vyrážka.

V této části jsou nežádoucí účinky definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánový systém	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$)	Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)	Není známo
Neoplazie; benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)			myomy, karcinom endometria	sarkom dělohy (zejména maligní Müllerovy smíšené nádory)		
Krevní a lymfatický systém		anémie	trombocytopenie, leukopenie, neutropenie	agranulocytóza		

Imunitní systém		hypersenzitivní reakce jako je kopřivka				
Metabolismus a výživa	zadržování tekutin		hyperkalcemie			
Centrální a periferní nervový systém		senzorické poruchy (včetně parestezie a dysgeuzie), bolest hlavy, závratě, ischemické cerebrovasikulární příhody		zánět zrakového nervu		
Oči		katarakta, retinopatie		změny rohovky, optická neuropatie		
Cévní systém	návaly horka	tromboembolické příhody, jako je hluboká žilní trombóza, mikrovaskulární trombóza a plicní embolie				
Dýchací cesty, hrudník a mediastinum			intersticiální pneumonitida			
Gastrointestinální trakt	nevolnost	zvracení, průjem, zácpa	pankreatitida			
Játra a žlučové cesty		zvýšené jaterní enzymy, steatóza jater	cirhóza jater	cholestáza, hepatitida, hepatocelulární poškození, selhání jater, nekróza jater		
Kůže a podkožní tkáň	vyrážka	alopecie	urtikárie	erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, puchýře podobné pemfigu, kožní vaskulitida, angioedém, toxická epidermální	kožní lupus erythematosus	exacerbace hereditárního angioedému

				nekrolýza		
Muskuloskeletální systém a pojivová tkáň		křeče v nohou, myalgie				
Reprodukční orgány a prsní žlázy	vaginální krvácení, vaginální výtok	pruritus vulvy, změny endometria včetně hyperplazie a polypů		endometrióza, cysty na vaječnicích, vaginální polypy		
Vrozené a/nebo genetické poruchy					pozdní kožní porfyrie	
Obecné příznaky a/nebo příznaky v místě podání	únava	nepohodlí a/nebo zánětu podobné nepříjemné pocity v oblasti nádoru (vzplanutí nádoru)				
Vyšetření		zvýšené hladiny triglyceridů				
Poranění, otravy a komplikace léčby					radiační dermatitida	

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve vzácných případech u jiných přípravků s obsahem tamoxifenu: ztráta chuti k jídlu, únava, zácpa, úzkost, deprese, zmatenost.

Pokud jsou nežádoucí účinky závažné, je někdy možné je zmírnit snížením dávky v rámci doporučeného dávkovacího rozmezí bez ztráty kontroly nad onemocněním. V případě Stevensova-Johnsonova syndromu a dalších potenciálně fatálních kožních reakcí je, pokud možno, třeba všechny léky vysadit.

U premenopauzálních žen léčených 80 mg tamoxifenu denně byl pozorován reverzibilní cystický otok vaječníků.

U malého počtu pacientů s kostními metastázami se při zahájení léčby objevila hyperkalcemie.

U pacientů léčených tamoxifenem byly hlášeny případy optické neuropatie a optické neuritidy a v několika případech došlo k oslepnutí.

U pacientů užívajících tamoxifen byla velmi vzácně pozorována radiační dermatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadoucucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Teoreticky lze předpokládat, že předávkování zvyšuje farmakologické nežádoucí účinky.

V literatuře byly popsány zprávy, že tamoxifen podávaný v dávkách několikanásobně vyšších, než je standardní dávka, může být spojen s prodloužením intervalu QT na EKG.

Neexistuje žádné specifické antidotum při předávkování a léčba musí být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiestrogeny, ATC kód: L02BA01.

Tamoxifen je nesteroidní látka na bázi trifenylethylenu, která má komplexní spektrum farmakologických účinků podobných antagonistům a agonistům estrogenu na různé tkáně. U pacientek s karcinomem prsu působí tamoxifen primárně jako antiestrogen na úrovni nádoru, čímž brání vazbě estrogenu na estrogenový receptor. U žen s nádory prsu s pozitivními/neznámými estrogenovými receptory bylo prokázáno, že adjuvantní tamoxifen významně snižuje výskyt recidivy onemocnění a prodlužuje desetileté přežití, významně lepšího účinku bylo dosaženo při 5leté léčbě ve srovnání s jednoletou nebo dvouletou léčbou. Zdá se, že tyto přínosy jsou do značné míry nezávislé na věku, menopauzálním stavu, dávce tamoxifenu a přidání chemoterapie. V klinických studiích tamoxifen také prokázal určité účinky u nádorů negativních na estrogenový receptor u pacientek s časným i s pokročilým onemocněním, což naznačuje existenci dalších mechanismů účinku.

V klinickém prostředí vede léčba postmenopauzálních žen tamoxifenem ke snížení celkového cholesterolu a LDL přibližně o 10–20 %. Bylo také hlášeno, že léčba tamoxifenem u postmenopauzálních žen zachovává kostní denzitu.

Polymorfismus CYP2D6 může být spojen s rozdíly v klinické odpovědi na tamoxifen. Pomalí metabolizátoři mohou být spojeni se sníženou odpovědí. Důsledky výsledků pro léčbu pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyly plně objasněny (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Genotyp CYP2D6:

Dostupné klinické údaje naznačují, že pacienti homozygoti pro nefunkční alely CYP2D6 mohou vykazovat sníženou účinnost tamoxifenu při léčbě karcinomu prsu.

Dostupné studie byly provedeny primárně u postmenopauzálních žen (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Nekontrovaná klinická studie byla provedena v heterogenní skupině 28 dívek ve věku 2–10 let s McCune-Albrightovým syndromem (MAS), kterým bylo podáváno 20 mg tamoxifenu jednou denně po dobu až 12 měsíců. Mezi pacientkami, které hlásily vaginální krvácení v období před zahájením studie, 62 % (13 z 21 pacientek) neuvádělo žádné krvácení během 6 měsíců a 33 % (7 z 21) neuvádělo žádné vaginální krvácení během celé studie. Průměrný objem dělohy se po 6 měsících léčby zvýšil a na konci jednorocní studie se zdvojnásobil. Ačkoliv je toto zjištění v souladu s farmakodynamickými vlastnostmi tamoxifenu, kauzální souvislost nebyla prokázána.

Chybí údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí. Zejména nebyly studovány dlouhodobé účinky tamoxifenu na růst, pubertu a celkový vývoj.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tamoxifen se rychle vstřebává a maximální sérové koncentrace je dosaženo během 4–7 hodin. Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu potravy na absorpci. Rovnovážná koncentrace přibližně 300 ng/ml je dosažena po přibližně čtyřech týdnech léčby. Při terapeutických koncentracích je vazba na bílkoviny nejméně 99 %.

Metabolismus

Tamoxifen je metabolizován hydroxylací, demethylací a konjugací, čímž vzniká několik metabolitů s podobným farmakologickým profilem jako tamoxifen, které tak přispívají k terapeutickému účinku.

Tamoxifen je metabolizován primárně přes CYP3A4 na N-desmethyl-tamoxifen, který je dále metabolizován CYP2D6 na endoxifen, další aktivní metabolit. U pacientů s chybějícím enzymem CYP2D6 jsou koncentrace endoxifenu přibližně o 75 % nižší než u pacientů s normální aktivitou CYP2D6. Podávání silných inhibitorů CYP2D6 snižuje koncentrace endoxifenu v oběhu v podobném rozsahu.

Eliminace

Vylučování probíhá převážně stolicí a eliminační poločas se odhaduje na přibližně 7 dní, zatímco hlavní metabolit, N-desmethyl-tamoxifen, má poločas rozpadu 14 dní. Až 2 týdny po ukončení užívání přípravku zůstává v organismu více než 30 % v důsledku enterohepatální cirkulace hydroxylovaných metabolitů.

Pediatrická populace

V klinické studii, ve které dívky ve věku 2–10 let s McCune-Albrightovým syndromem (MAS) dostávaly 20 mg tamoxifenu jednou denně po dobu až 12 měsíců, byl pozorován pokles clearance závislý na hmotnosti, což vedlo ke zvýšení expozice u dětí ve srovnání s dospělými. Omezené údaje naznačují, že hodnoty AUC v ustáleném stavu jsou u nejmladších pacientů (2–6 let) průměrně o 50 % vyšší ve srovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tamoxifen byl ve velmi rozsáhlé míře klinicky testován. Veškeré relevantní informace pro předepisující lékaře naleznete v dalších částech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, mikrokrystalická celulóza, bramborový škrob, monohydrát laktózy.

6.2 Inkompatibility

Není relevantní.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu. Chraňte před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Alu/PVC-Alu blistr

Velikosti balení: 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 50, 56, 60, 63, 91, 98, 100, 105 nebo 110 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

22236

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 12. 2006/20. 12. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 05. 2021